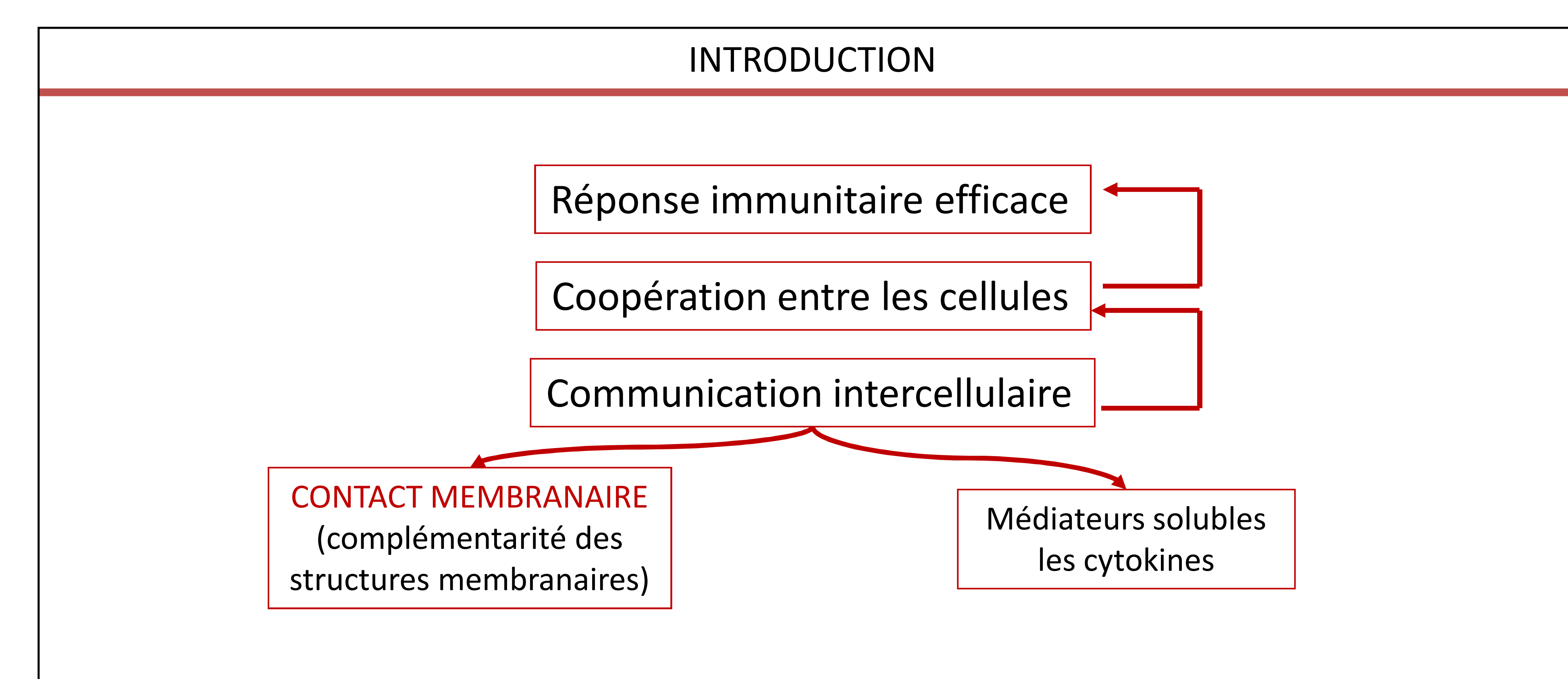


LES MOLÉCULES D'ADHÉSION

Dr. *S. METATLA*

INTRODUCTION



- Le système immunitaire tend à focaliser les moyens de défenses au niveau du territoire agressé pour venir à bout de l'agresseur.

- Les stratégies défensives s'organisent autour de trois axes principaux:

  ✓ Les modifications hémodynamiques,
  ✓ Le chimiotactisme,
  ✓ Expression des molécules d'adhésion cellulaire.

INTRODUCTION

Acteur 1

- endothélium vasculaire ⇒ rôle de « gardien » +++
- règle les mouvements vers les tissus des molécules et des cellules

Acteur 2

- les cellules ⇒ fonctions de phagocytose et de cytotoxicité,
- au niveau du site inflammatoire

- Les cellules doivent être attirés jusqu'à l'anse capillaire inflammatoire, par un ensemble de médiateurs chimioattactants et doivent quitter le compartiment sanguin pour aller dans le tissu conjonctif sous jacent siège d'agression en traversant l'endothélium de l'anse grâce à des interactions de type **ligand-récepteur**, s'établissant entre les cellules endothéliales et les leucocytes impliquant **les molécules d'adhérence cellulaire**.

- expression constitutive ou inductible (concentrations locales de cytokines…)

- les molécules d'adhésion interviennent dans:
  - ✓ la maturation du système immunitaire
  - ✓ les migrations des lymphocytes ou des cellules phagocytaires avant toute stimulation ou au cours des réactions inflammatoires
  - ✓ les interactions de ces cellules au cours de la présentation de l'antigène

INTRODUCTION

Molécules d'adhésion cellulaire (CAMs) :

- Molécules qui relient nos cellules ensemble
- Pour les cellules du système immunitaire, elles permettent
  - L'extravasation des leucocytes vers les tissus
  - L'extravasation des lymphocytes naïfs vers les organes lymphoïdes
  - Les interactions fonctionnelles entre les cellules du système immunitaire
    - ✓ CPA avec les lymphocytes T
    - ✓ Les lymphocytes Th avec les lymphocytes B et les macrophages
    - ✓ Les lymphocytes Tc et leurs cellules cible

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

- 5 principales familles :

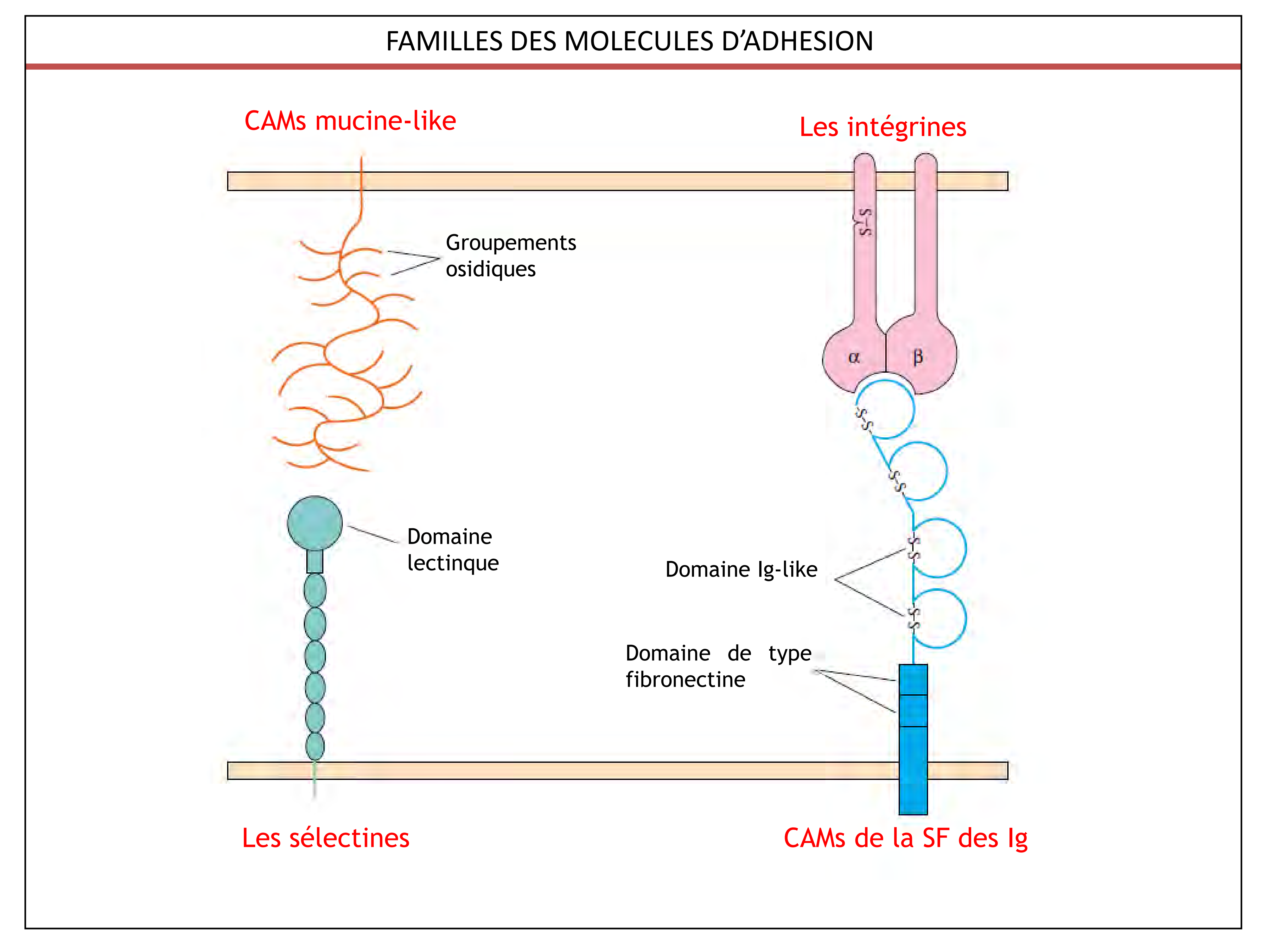
Famille des sélectines

Famille des intégrines

Superfamille des immunoglobulines

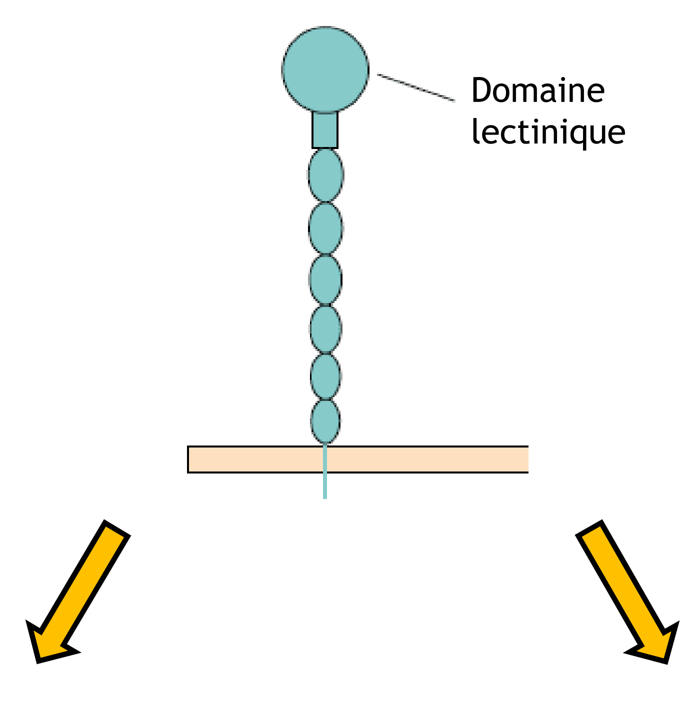
Famille des mucines

Famille des cadhérines


FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION
CAMs mucine-like
Les intégrines
Groupements osidiques
S-S
α
β
S-S
Domaine lectinque
Domaine Ig-like
Domaine de type fibronectine
Les sélectines
CAMs de la SF des Ig

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Les sélectines



Sur les leucocytes (constitutives)

- L sélectines (CD62L)

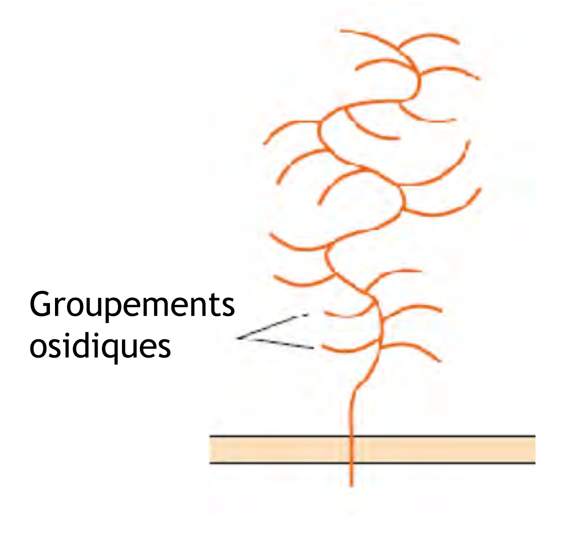
Sur cellules endothéliales (expression induite)

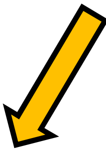
- E sélectines (CD62E)
(induits par l'IL-1 et TNF)

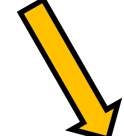
- P sélectines (CD62P)
(induits par l'histamine et la thrombine)

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Les CAMs mucine like







Sur les leucocytes

- PSGL-1,
- CD 15,
- CLA,
- ESL-1.

Sur cellules endothéliales

- CD34,
- GLYCAM-1
- MAdCAM-1

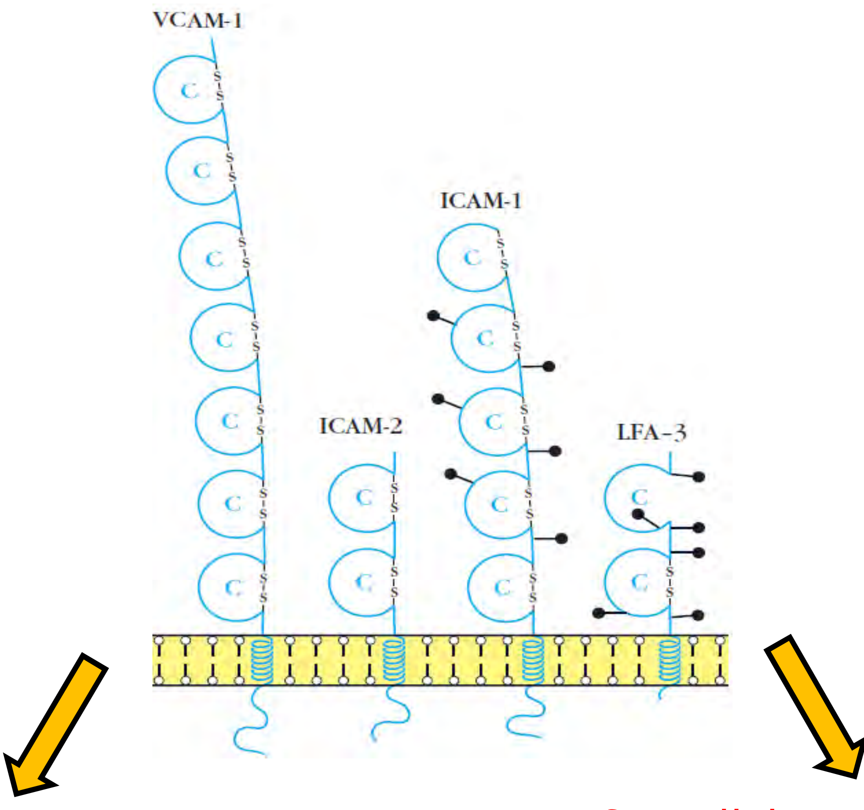
FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Quelques interactions sélectines et CAMs mucine like

Sur le leucocyte	Sur la cellule endothéliale
• L sélectines (CD62L) (les lymphocytes principalement)	• CD34 (ganglion), • GLYCAM-1 (ganglion) • MAdCAM-1 (plaques de Peyer)
• PSGL-1, • CD 15, • CLA, • ESL-1	• E sélectines
• PSGL-1	• P sélectines

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Les CAMs de la superfamille des Igs



Sur les leucocytes (constitutives)

- ICAM-1 (CD54)
- ICAM-3 (CD50)
- PECAM-1 (CD31)

Sur cellules endothéliales

- ICAM-2 (CD102) (constitutive)
- PECAM-1 (CD31)
- MAdCAM-1 (constitutive sur l'endothélium des muqueuses)
- ICAM-1 (CD54)

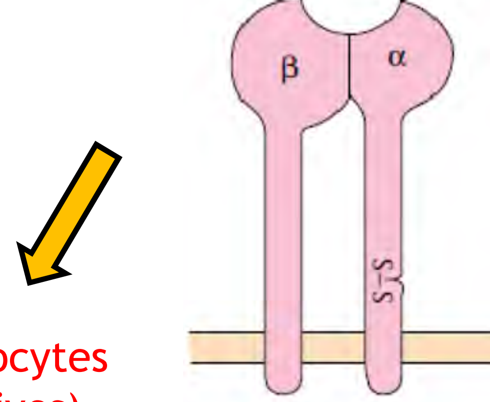
(induite par IL-1, TNFα ou IFNγ)

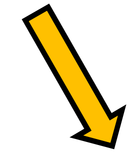
- VCAM-1 (CD106)

(induite par IL-4, IL-1, TNFα)

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Les intégrines





Sur les leucocytes
(constitutives)

Pas d'expression
sur cellules endothéliales

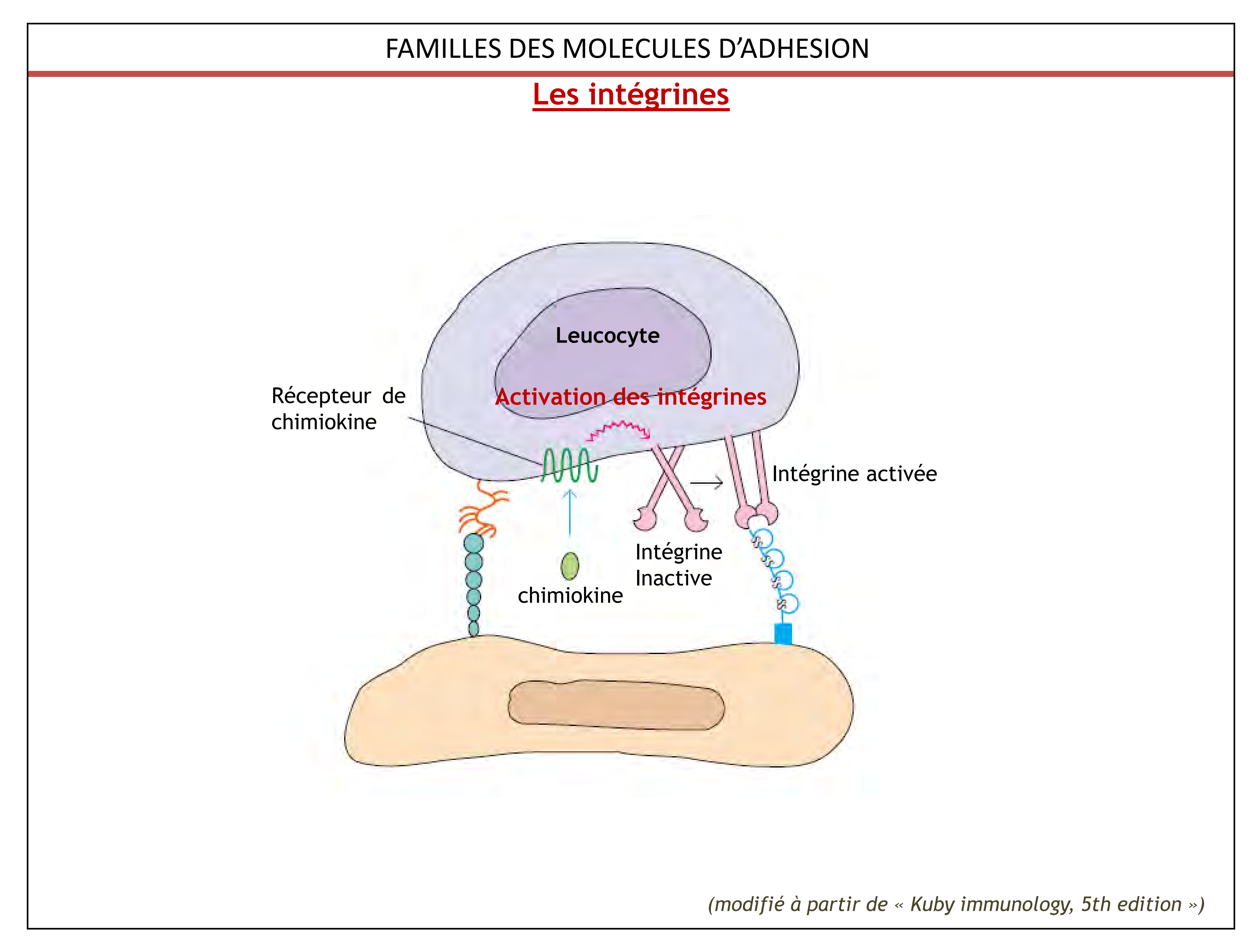
- CD11/CD18 (αLβ2, LFA-1) :
(les leucocytes)

- CD18b/CD18 (Mac-1)
(monocytes, les neutrophiles et les macrophages)

- CD49d/CD29 (α4β1, VLA-4)
(lymphocytes et les monocytes)

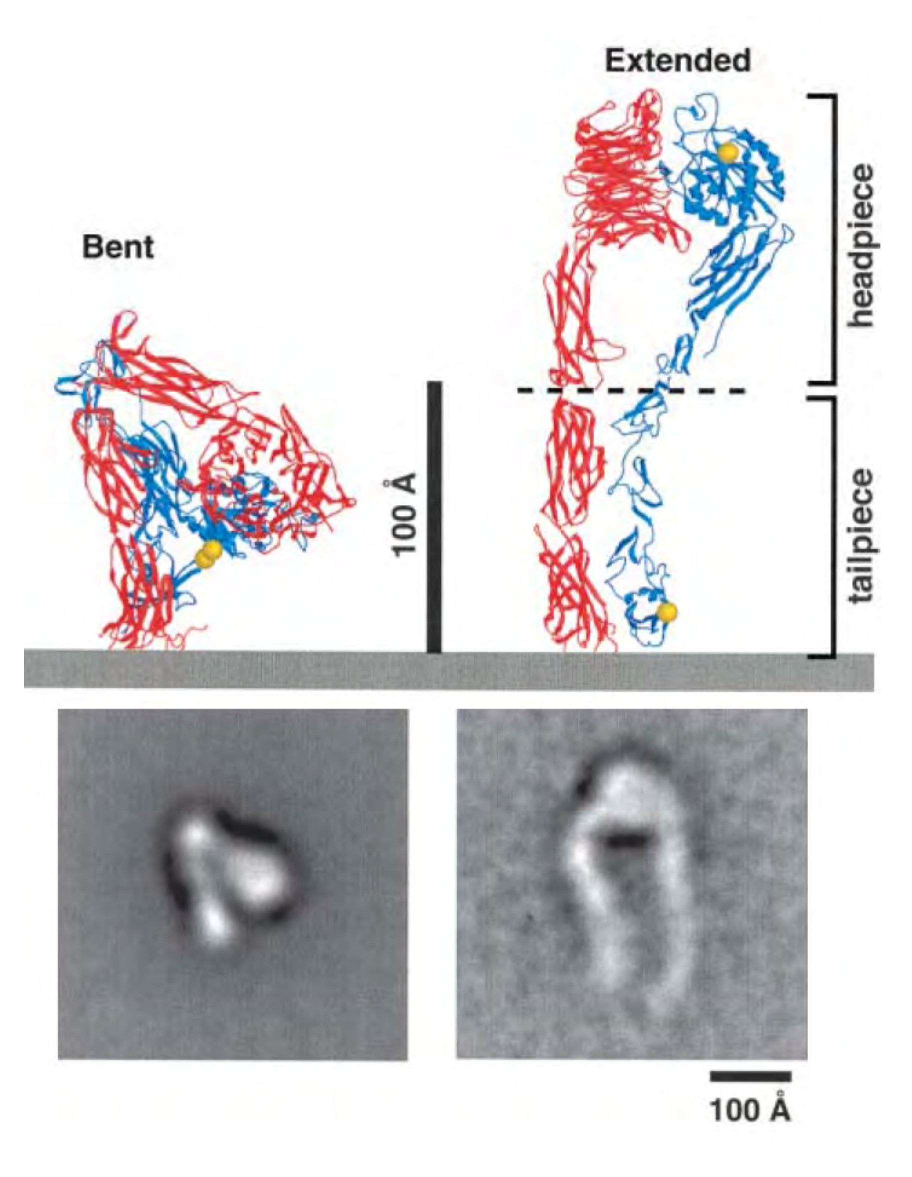
- CD49d/CD29 (α6β1, VLA-6)
(lymphocytes et les monocytes)

- α4β7
(lymphocytes intestinaux)


FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION
Les intégrines
Leucocyte
Activation des intégrines
Récepteur de chimiokine
Intégrine activée
Intégrine Inactive
chimiokine
(modifié à partir de « Kuby immunology, 5th edition »)

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Les intégrines



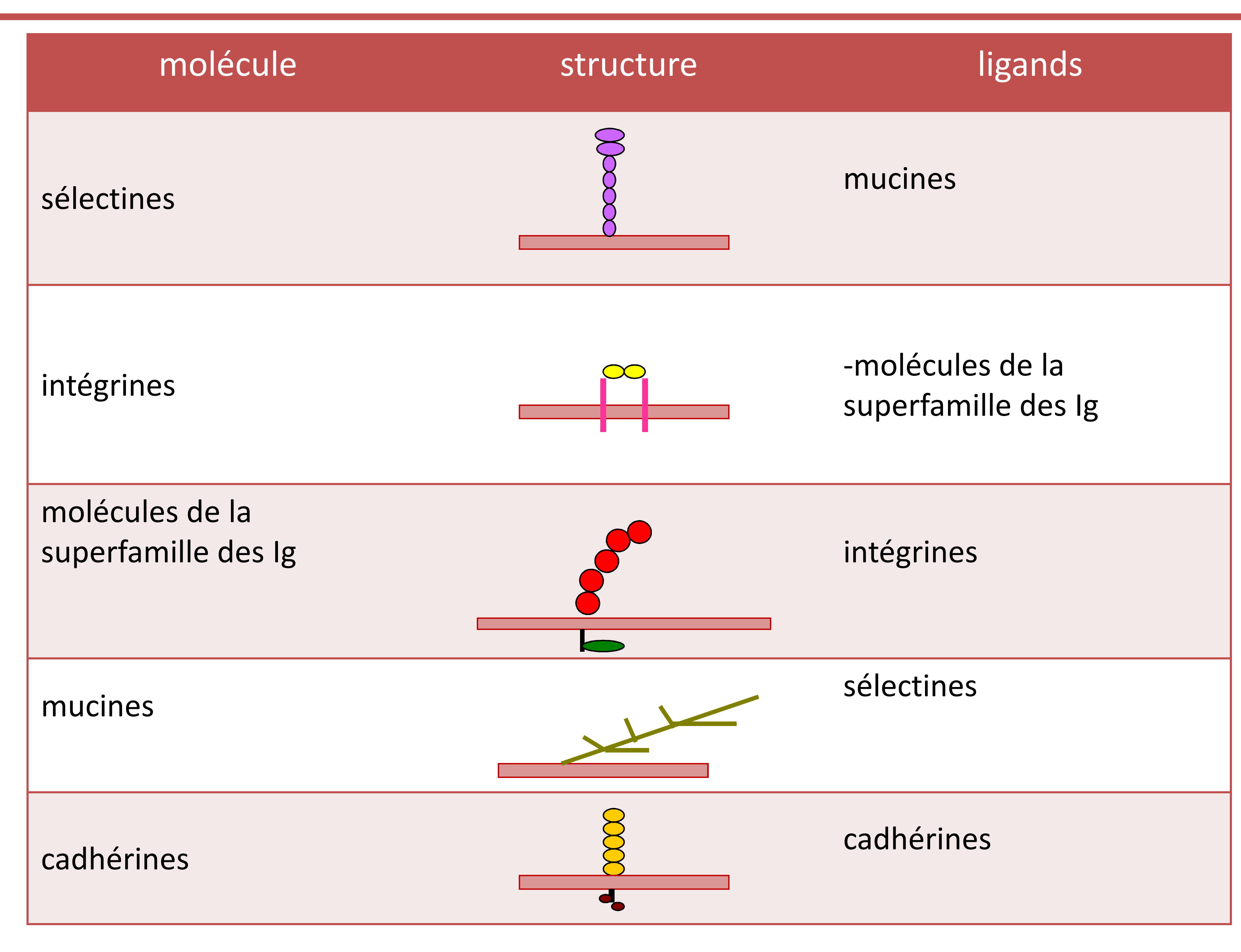
Junichi Takagi, Timothy A. Springer *mmunological Reviews 2002 Vol 186: 141–163*

FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

Quelques interactions intégrines et CAMs de la SF des Ig

Sur le leucocyte	Sur la cellule endothéliale
• CD11/CD18 (αLβ2, LFA-1) : • CD18b/CD18 (Mac-1)	• ICAM-1 (CD54) • ICAM-2 (CD102)
• CD49d/CD29 (α4β1, VLA-4) • CD49d/CD29 (α6β1, VLA-6) • α4β7 (faiblement)	• VCAM-1 (CD106)
• α4β7	• MAdCAM-1

Sur le leucocyte	Sur les leucocytes
• CD11/CD18 (αLβ2, LFA-1) : • CD18b/CD18 (Mac-1)	• ICAM-1 (CD54) • ICAM-3 (CD50
• CD49d/CD29 (α4β1, VLA-4) • CD49d/CD29 (α6β1, VLA-6) • α4β7 (faiblement)	• VCAM-1 (CD106) (cellules dendritiques des ganglions et de de la peau)



FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

molécule	structure	ligands
sélectines		mucines
intégrines		-molécules de la superfamille des Ig
molécules de la superfamille des Ig		intégrines
mucines		sélectines
cadhérines		cadhérines

LES SÉLECTINES

Structure

- glycoprotéines transmembranaires:

  - un domaine lectine like : - fixation d'oligosaccharides dépendante du Ca^{+2}
    - groupes glucidiques particuliers
    - Sialyl Lewis (mucines)

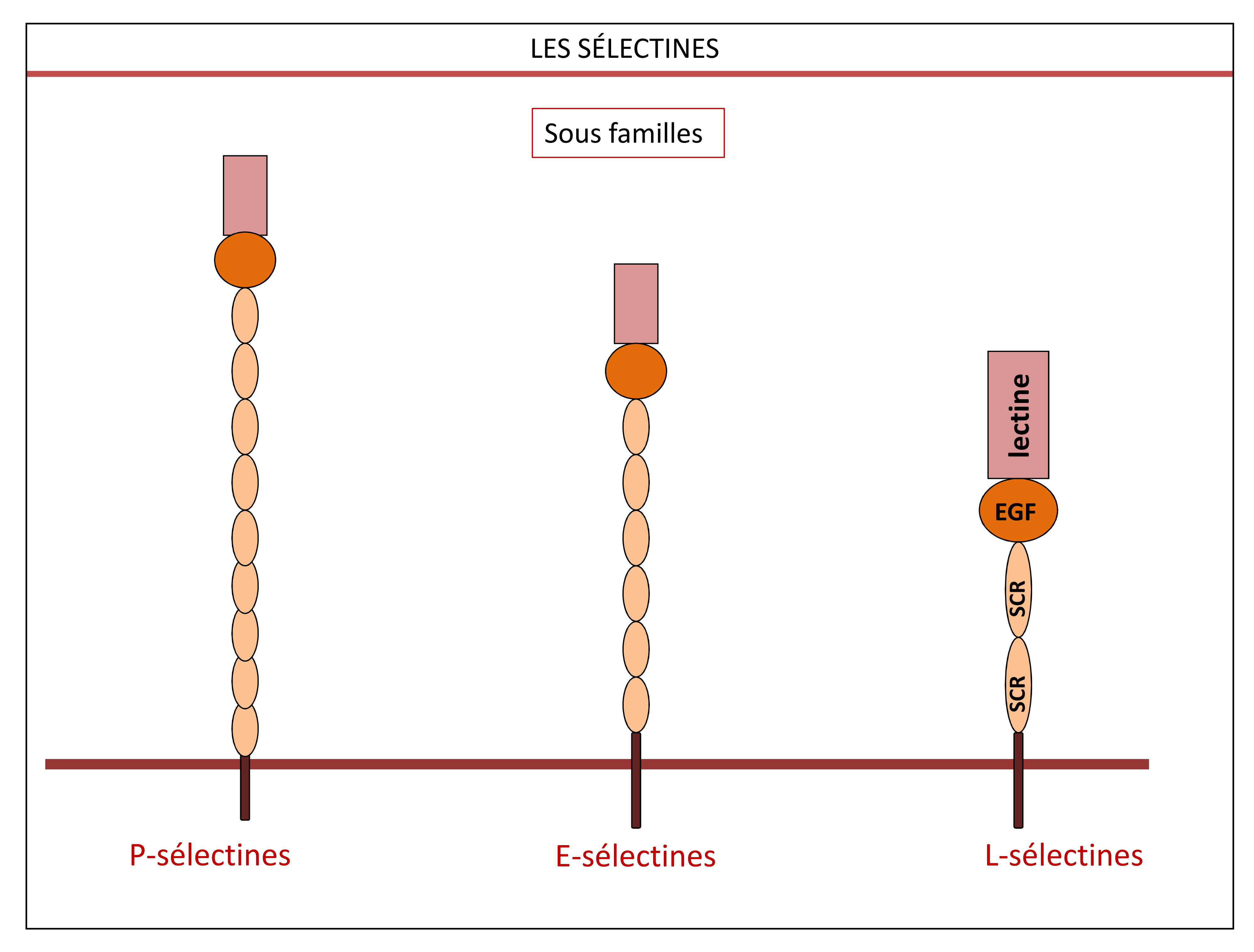
  - un domaine d'homologie avec l'EGF

  - des Séquences Consensus Répétées en nombre varié (homologie avec les protéines régulatrices du complément.








LES SÉLECTINES
Sous familles
lectine
EGF
SCR
SCR
P-sélectines
E-sélectines
L-sélectines

LES SÉLECTINES

Caractéristiques

MOLECULES	AUTRE APPELLATION	DISTRIBUTION	EXPRESSION	LIGANS
P-sélectines	CD62-P	- plaquettes - cell. endothéliales activées	Induite par l'histamine ou la thrombine	PSGL-1 (PN,Mono,NK,L)
E-sélectines	CD62-E ELAM-1	- cell. Endothéliales activées	Induite par l'IL-1, TNFα ou LPS	PSGL-1, CD15, CLA, ESL-1 (PN,Mono,NK,L)
L-sélectines	CD62-L MEL-14	- leucocytes	Constitutive	CD34,GLYCAM-1 MAdCAM- 1 (Endothélium)

LES SÉLECTINES

Caractéristiques

- Ligands: les Sialomucines, molécules transmembranaires comportant toutes un même groupe sialyl-lewis : une chaîne polypeptidique avec de nombreux branchements de chaînes glucidiques riche en Acide Sialique.

on distingue:

- PSGL-1 (P-sélectine glycoprotéine ligand-1)
- CD 15 (Sialyl Lewis X)
- CLA (Cutaneous Lymphocyte Associated Antigène)
- ESL-1 (E-sélectines ligand-1)
- CD 34
- GLYCAM-1
- MAdCAM (Mucosal Adressin Cell Adhesine Molécule-1)

- Fonction: le ralentissement des leucocytes qui roulent sur l'endothélium

LES SÉLECTINES

Caractéristiques

- L'activation des leucocytes par des substances chimiotactiques conduit à un clivage de la L-sélectine qui est libérée dans le milieu.

- Les cellules endothéliales au repos n'expriment pas de sélectines.

- L'activation par l'histamine ou la thrombine entraîne en quelques minutes l'expression de P-sélectine qui est stockée dans la cellule au niveau des grains de Weib-Palade est qui va être transloquée à la membrane de la cellule.

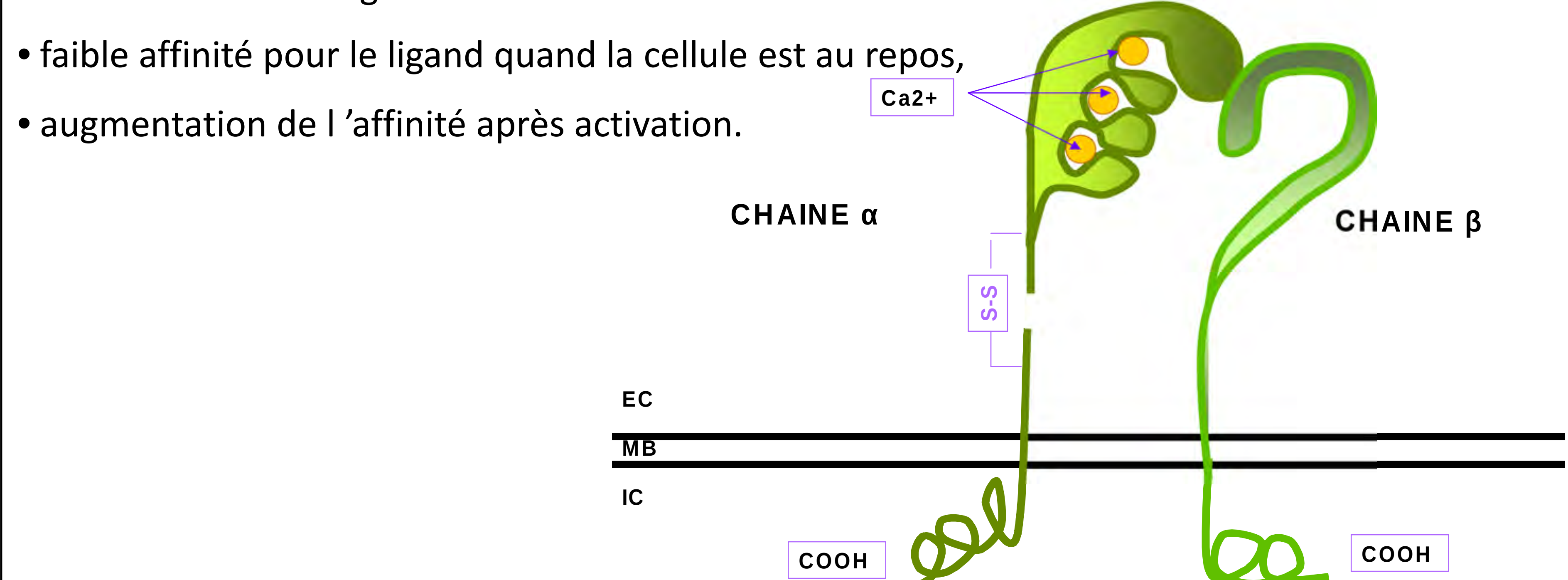
- Cette expression ne dure que quelques dizaines de minutes.

- Au contraire, la stimulation des cellules endothéliales par l'IL-1, le TNFα ou les lipopolysaccharides entraînent la synthèse de CD62E avec une expression maximale au bout de 4 à 6 heures et qui dure jusqu'à la 24ème heure.

LES INTÉGRINES

Structure

- Glycoprotéines membranaires liées au cytosquelette de la cellule
- Rôle essentiel dans l'adhérence intercellulaire et dans l'adhérence a la matrice extracellulaire
- Se présentent sous la forme d'un hétérodimère (αβ): 12 chaînes α et 8 β s'associant entre elles pour former les différents membres
- α et β interagissent de façon non covalente
- α contient (3-4) sites de fixation des cations bivalents (Ca^{++},Mg^{++}) nécessaires pour l'interaction avec le ligand
- faible affinité pour le ligand quand la cellule est au repos,
- augmentation de l 'affinité après activation.



LES INTÉGRINES

Sous familles

- Ces molécules sont classées selon la chaîne β en quatre sous familles:

  - les β1 intégrines
  - les β2 intégrines : ligand : molécules de la superfamille des immunoglobulines
  - les β3 intégrines impliquées dans l'adhésion des plaquettes
  - les β4 intégrines (α4β7 et αeβ7)

LES INTÉGRINES

Sous familles

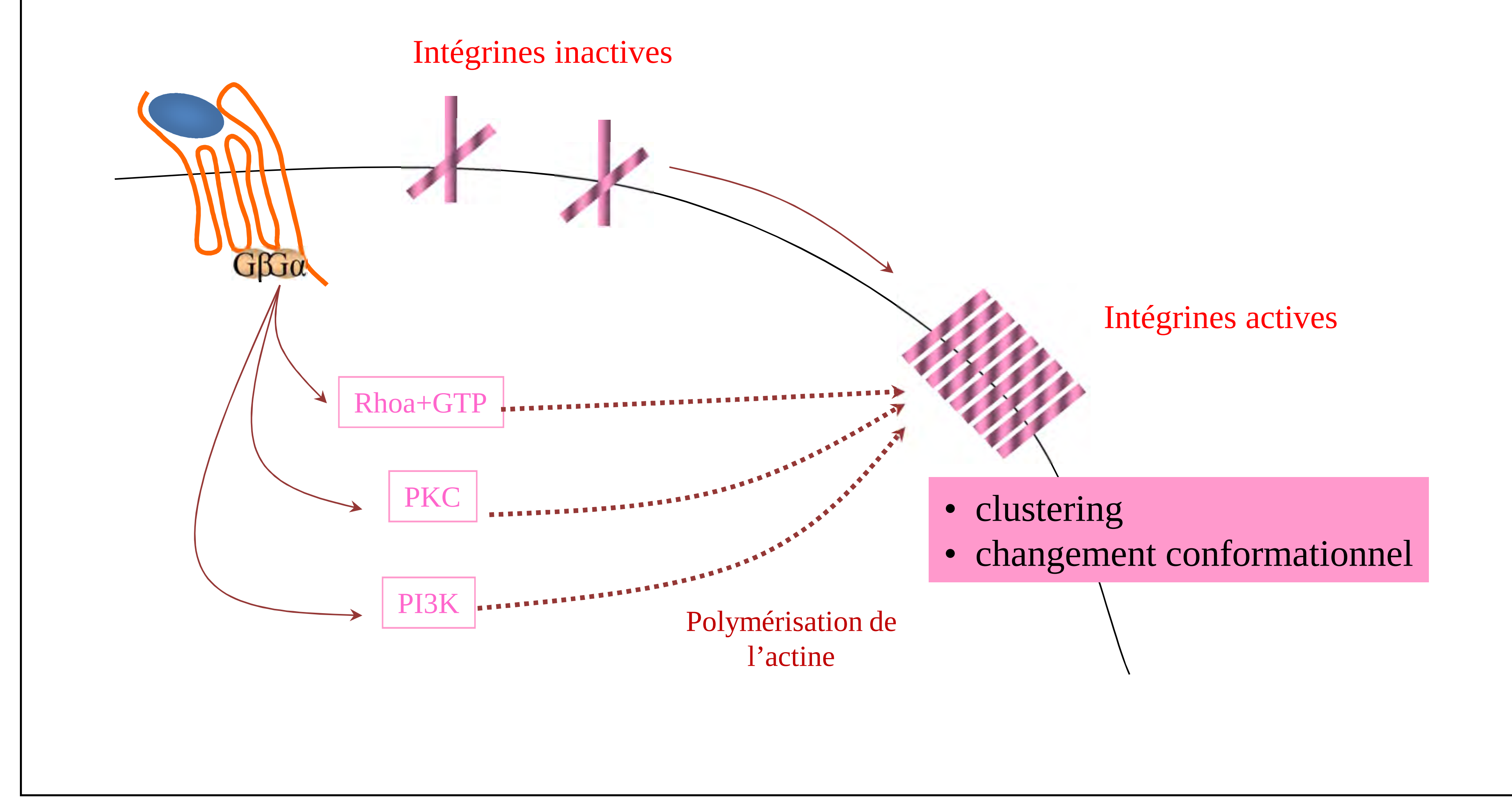
Famille		Désignation		Ligands	Distribution
β1 (CD29) + α (CD49)	A1	CD49a / CD29	VLA 1	Co,Lm	→ T, B, Mono
	A2	CD49b / CD29	VLA 2	Co,Lm	→ T, NK, Mono, Pl
	A3	CD49c / CD29	VLA 3	Fn, Co,Lm	→ Mono, Tc, LAK
	A4	**CD49d / CD29**	**VLA 4**	**Fn, VCAM-1**	→ **Mono, T, B**
	A5	CD49e / CD29	VLA 5	Fn	→ T, Mono
	A6	CD49f / CD29	VLA 6	Lm	→ T, Mono, PL, End
β2 (CD18) + α (CD11)	αL	**CD11a / CD18**	**LFA1**	**ICAM1,2,3**	→ T, B, Mono, PN
	αM	**CD11b / CD18**	**CR3**	**ICAM, C3bi,** Fn	→ Mono/Mc, NK, PN
	αX	**CD11c / CD18**	**CR4**	**C3bi, Fb**	→ Mono, NK, PN
β3 (CD61) + α (CD41/CD51)	αIIb	CD41/CD61		Fn, Fb, Vwf	→ Pl
	Av	CD51/CD61		Fn, vWF, Vn	→ Pl, Mono, End, B
β7	α4	**β7α4**		MadCAM-1, Fn, VCAM-1	→ Lym muqueux des plaques de Peyer

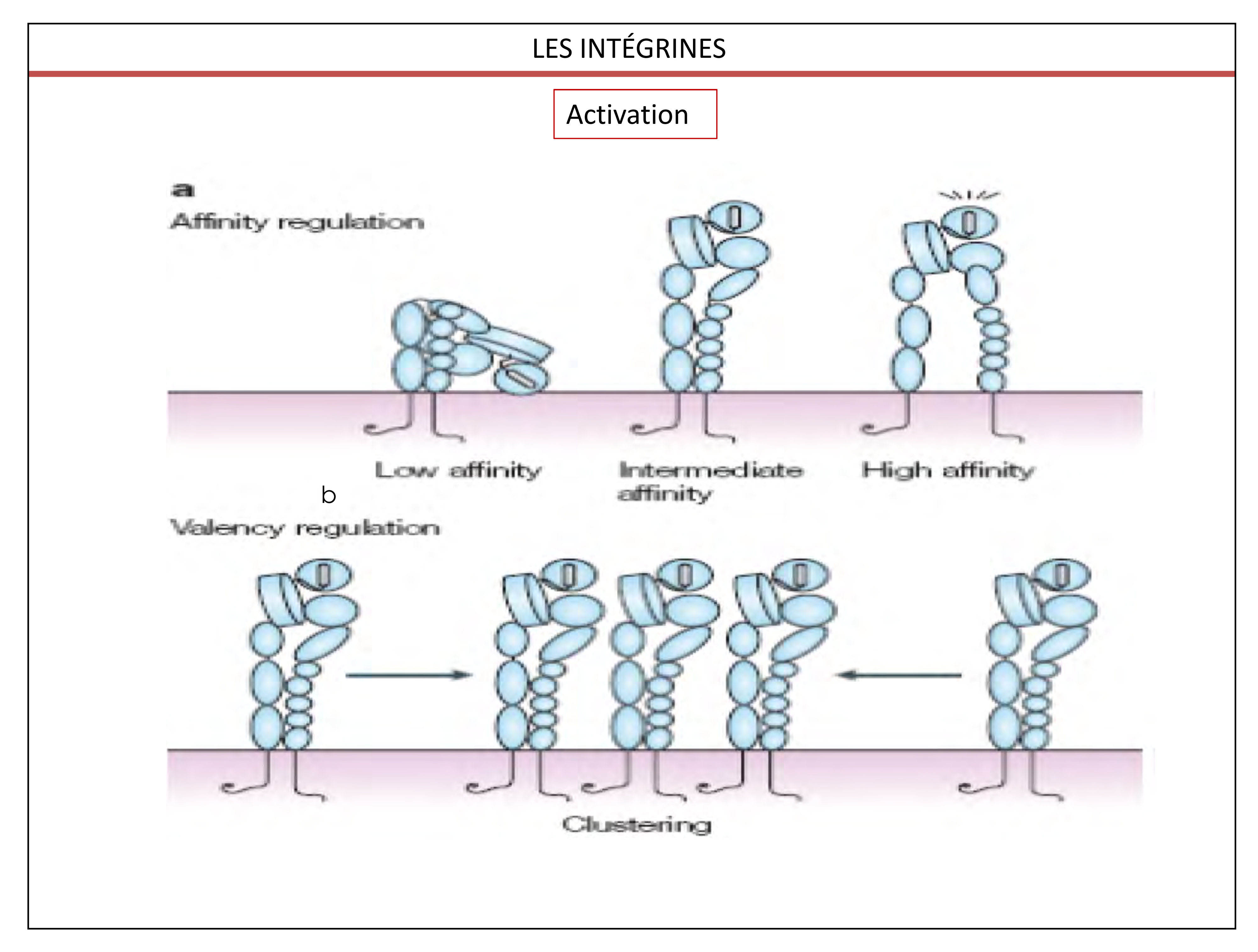
VLA = Very Late Antigen, Co = Collagène, Fn = Fibronectine, VCAM-1 = Vascular Cell Adherence Molecule 1(cellules endothéliales activées), MadCAM-1 se trouve sur les cell endothéliales des veinules post-capillaires de la lamina propria+++

LES INTÉGRINES

Activation

- Elles se présentent sous une conformation inactive, et sont stimulées par les chimiokines
- Les intégrines interviennent au cours de l'adhérence ferme.



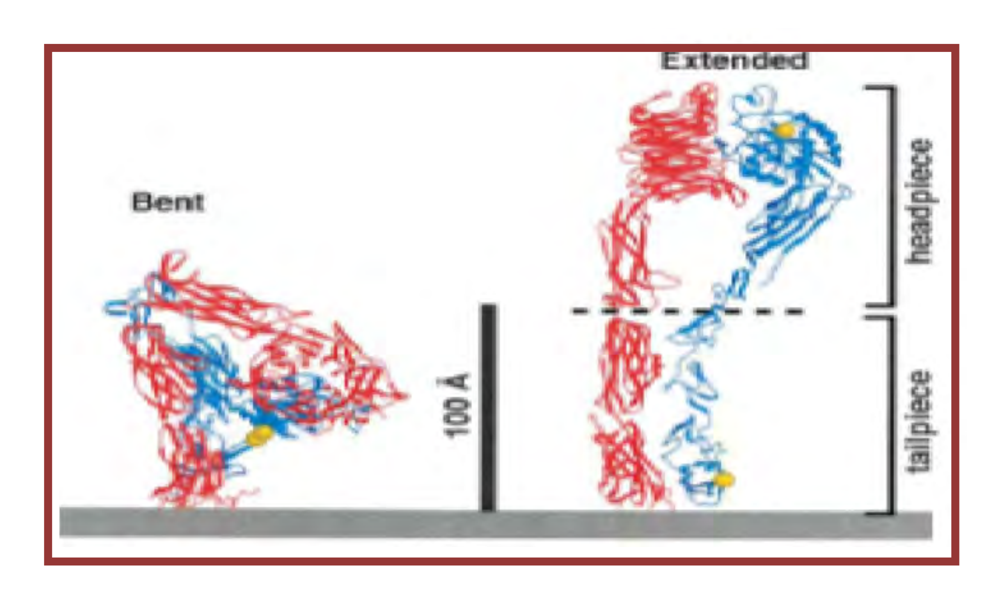

LES INTÉGRINES
Activation
a
Affinity regulation
Low affinity
Intermediate affinity
High affinity
b
Valency regulation
Clustering

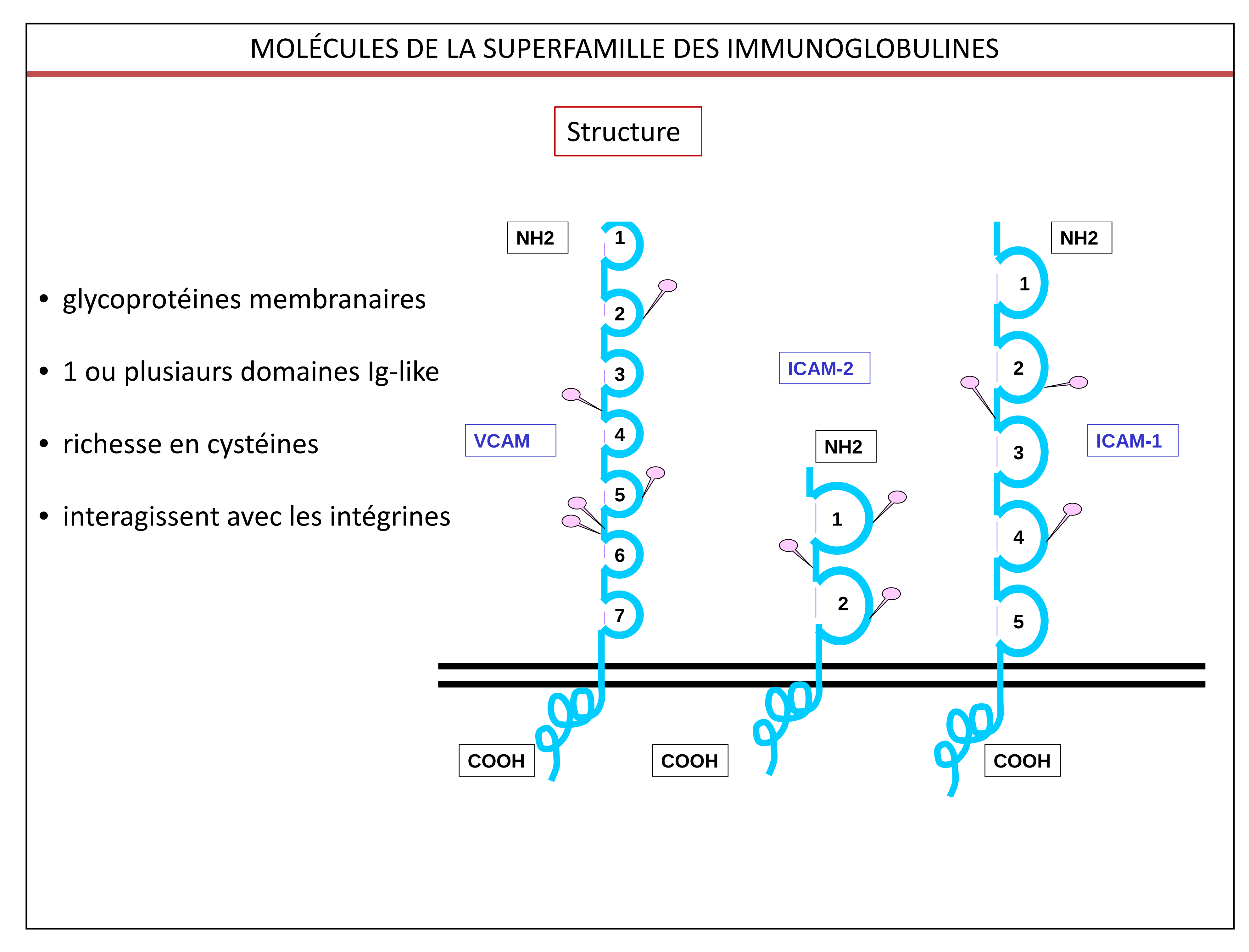
LES INTÉGRINES

Activation








MOLÉCULES DE LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES
Structure
• glycoprotéines membranaires
• 1 ou plusiaurs domaines Ig-like
• richesse en cystéines
• interagissent avec les intégrines
NH2
1
2
3
4
5
6
7
VCAM
COOH
ICAM-2
NH2
1
2
COOH
NH2
1
2
3
4
5
ICAM-1
COOH

MOLÉCULES DE LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES

Sous familles

Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	→ CE activées → PNN, Macrophages, lymp ...	→ LFA-1 → CD18/CD11b (CR3)
ICAM-2 (CD102)	→ CE , plq	→ LFA-1
ICAM-3(CD50)	→ CPA → Absent sur CE	→ LFA-1
VCAM-1(CD106)	→ CE activées	→ VLA 4
MadCAM-1	→ HEV (muqueuses)	→ A4β7
PECAM-1(CD31)	→ CE, L, Plq, Mo,	→ CD31 (interaction homophile) → interaction hétérophiles(inconnu)

MOLÉCULES DE LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES

Sous familles

- La cellule endothéliale au repos exprime des quantités faibles des molécules ICAM et VCAM
- Cette expression est très augmentée par le biais de certaines cytokines: IL-1, TNFα, IFNγ et IL-4, ainsi que par des substances bactériennes
- IL-4 ⇒ VCAM-1
- IFNγ ⇒ ICAM-1

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

La réaction inflammatoire :

- Réponse à une agression tissulaire d'origine :
  - exogène $\rightarrow$ infection, traumatisme
  - endogène $\rightarrow$ tumorale, immunologique

- Mettant en jeu :
  - des cellules :
    - * les polynucléaires neutrophiles
    - * les monocytes et macrophages
    - * les cellules lymphoïdes
  - des facteurs solubles :
    - * des médiateurs solubles appartenant aux systèmes : coagulation- fibrinolyse, des kinines, et du complément
    - * des cytokines pro-inflammatoires (monocytes, macrophages)
    - * des médiateurs lipidiques (polynucléaires, mastocytes)

Élimination de l'agresseur
Sauvegarde de l'intégrité de l'organisme

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

• Pour que les leucocytes exercent leurs fonctions de défense → 3 conditions fondamentales :

1. Attraction des leucocytes au niveau du tissu agressé = élément essentiel pour l'inflammation et la réponse de l'hôte à l'infection → chimiotactisme exercé par :
   * Chimiokines = cytokines chimio attractantes
   * Autres facteurs chimioattractants libérés au cours des phases d'initiation et d'amplification de la RI

2. Activation des cellules de l'inflammation médiée par :
   * IL1, TNFα
   * Chimiokines
   * Facteurs chimioattractants

3. Migration transendothéliale nécessitant les molécules d'adhérence cellulaire :
   * Sélectines
   * Intégrines
   * Superfamille des Ig

Trois étapes :

1. le rolling

2. l'adhésion ferme

3. la migration trans-endothéliale

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

Le roulement/rolling

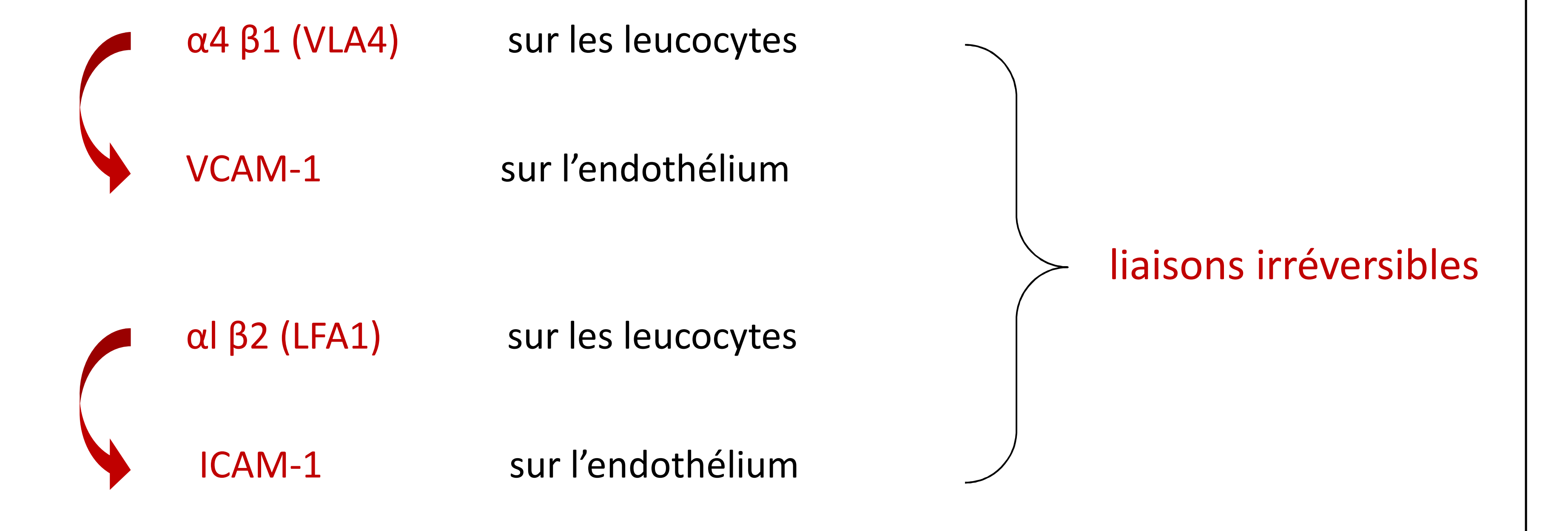
- Les cellules endothéliales activées:
  - ✓ expriment les **P-sélectines**
    E-sélectines
  - ✓ secrètent les chimiokines : IL-8 …

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

L'adhérence ferme/sticking

- L'interaction des chimiokines avec leurs récepteurs induit l'activation des intégrines qui deviennent alors capables d'établir des liaisons avec les molécules de la superfamille des Ig

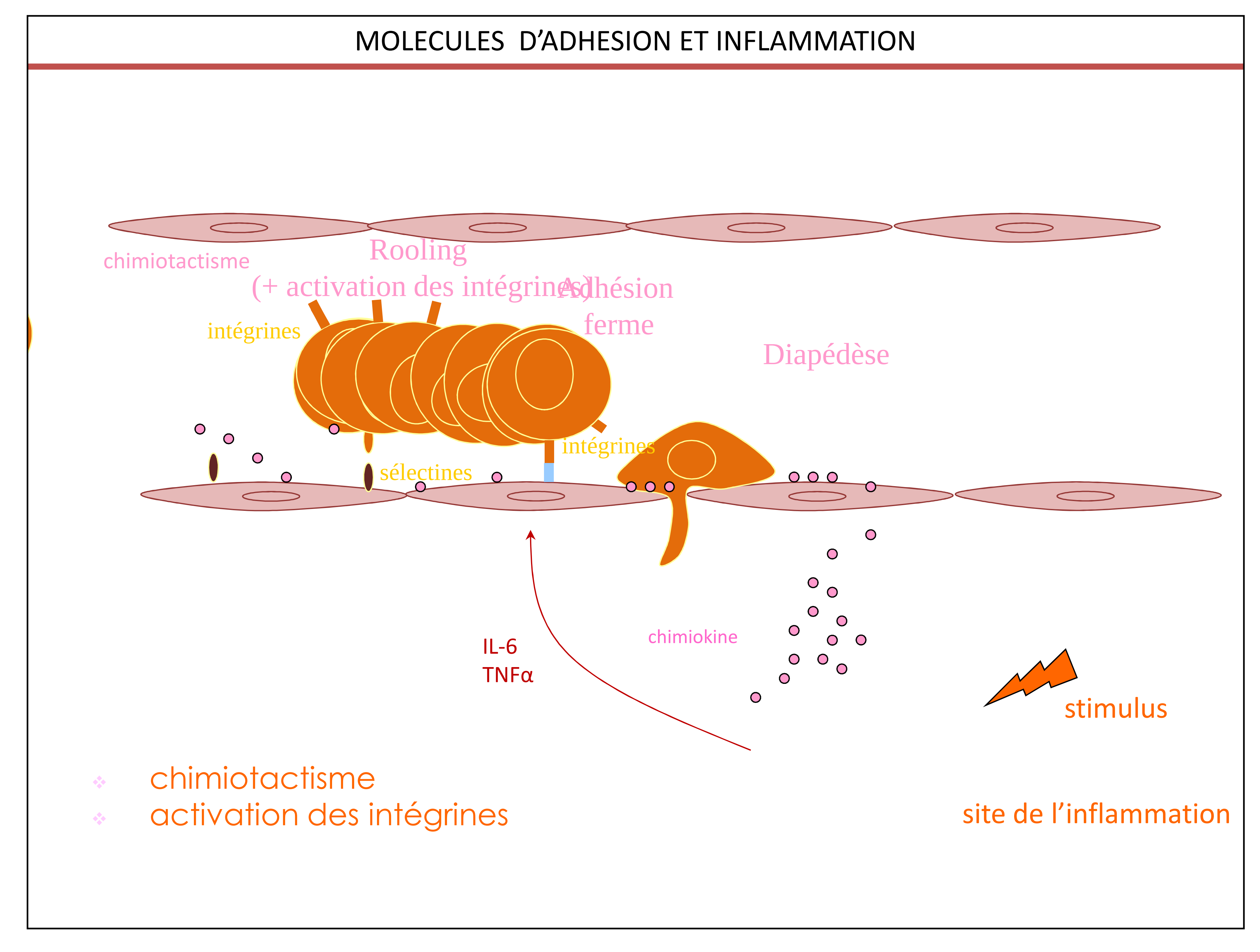
- Les intégrines les plus concernées sont:



MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

La migration transendothéliale

- Les leucocytes traversent la paroi vasculaire par passage:
  - ✓ entre deux cellules endothéliales: **diapédèse**
  - ✓ à travers la cellule endothéliale: **emperipolèse**
- Les molécules impliquées sont les intégrines et leurs ligands


MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION
chimiotactisme
Rooling
(+ activation des intégrines)
Adhésion
ferme
Diapédèse
intégrines
intégrines
sélectines
IL-6
TNFα
chimiokine
stimulus
chimiotactisme
activation des intégrines
site de l'inflammation

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

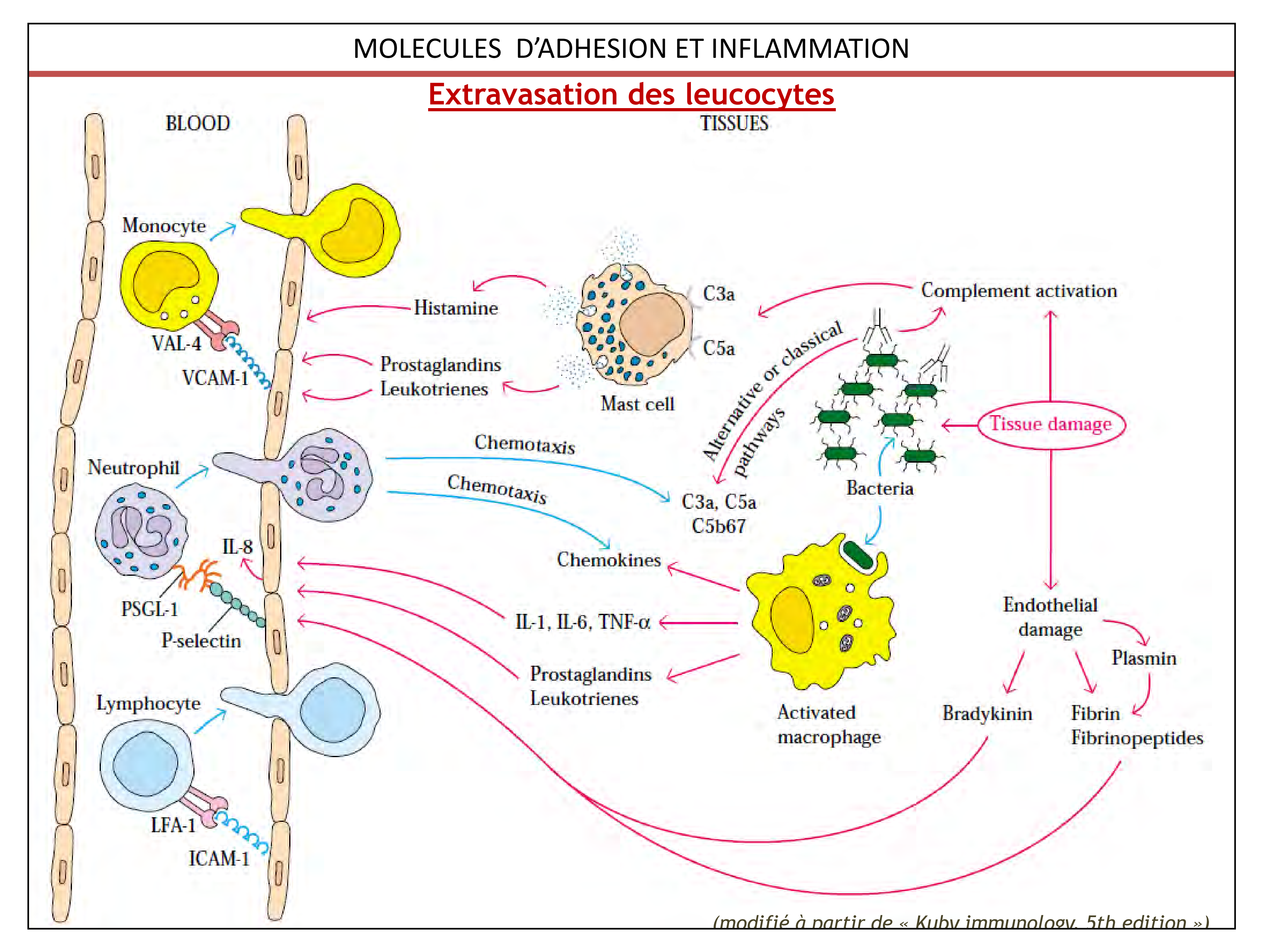
Extravasation des leucocytes

Roulement
Activation des intégrines
Adhésion ferme
migration transendothélial

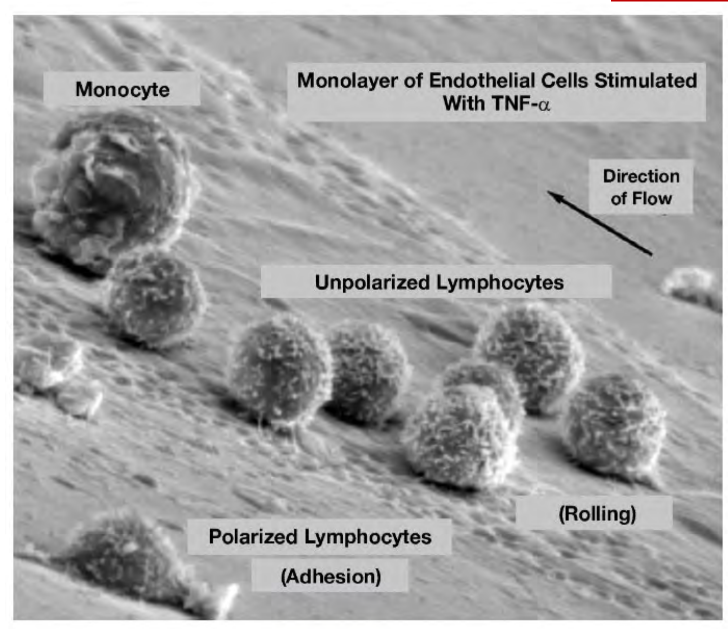
1
2
3
4

sélectines
chimiokine
CAMs like
mucine
intégrine
CAMs SF Ig

(modifié à partir de « Kuby immunology, 5th edition »)


MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION
Extravasation des leucocytes
BLOOD
TISSUES
Monocyte
VAL-4
VCAM-1
Histamine
Prostaglandins
Leukotrienes
Mast cell
C3a
C5a
Complement activation
Alternative or classical pathways
Bacteria
Tissue damage
Neutrophil
Chemotaxis
Chemotaxis
C3a, C5a
C5b67
IL-8
PSGL-1
P-selectin
Chemokines
IL-1, IL-6, TNF-α
Prostaglandins
Leukotrienes
Activated macrophage
Endothelial damage
Plasmin
Bradykinin
Fibrin
Fibrinopeptides
Lymphocyte
LFA-1
ICAM-1
(modifié à partir de « Kuby immunology, 5th edition »)

Extravasation des leucocytes

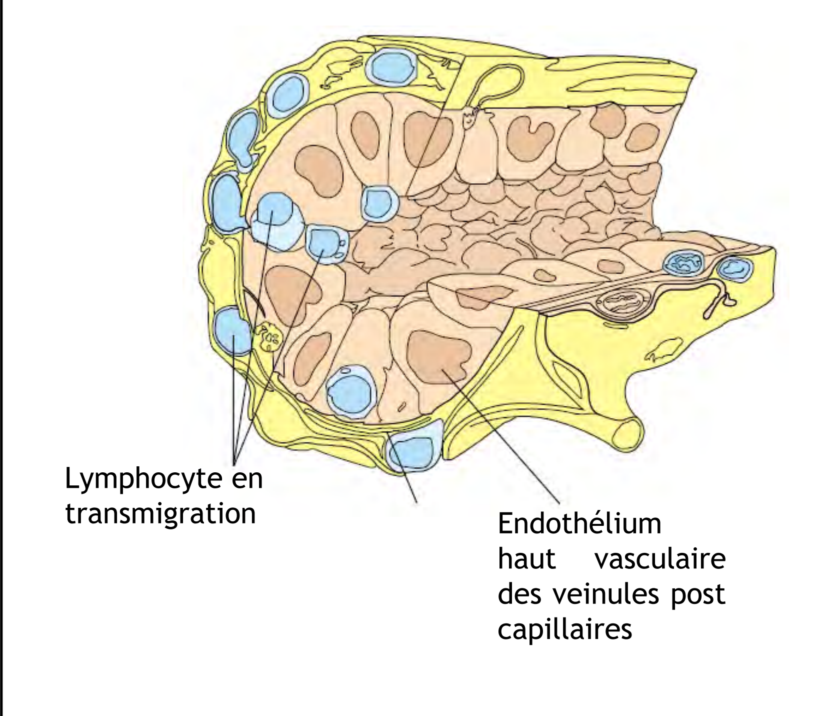


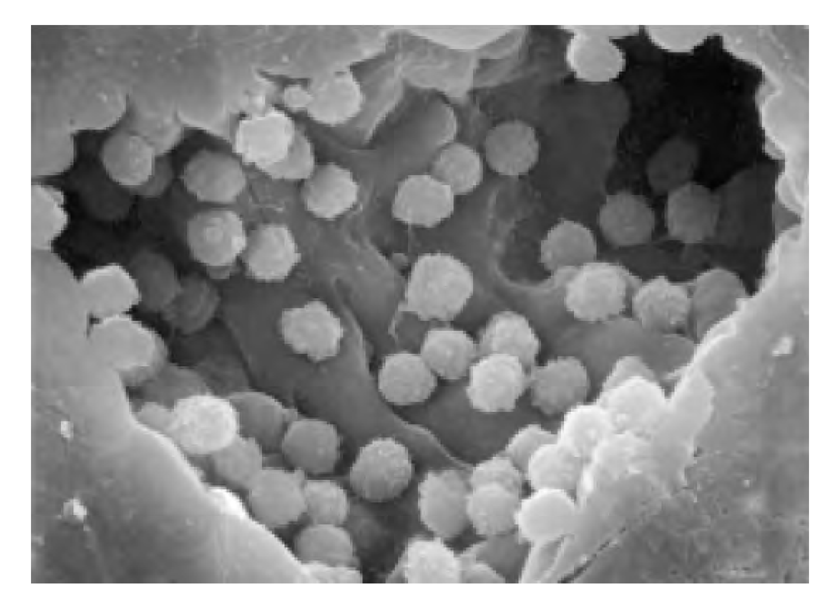
Olga Barreiro, Rev Esp Cardiol. 2009;62(05):552-62

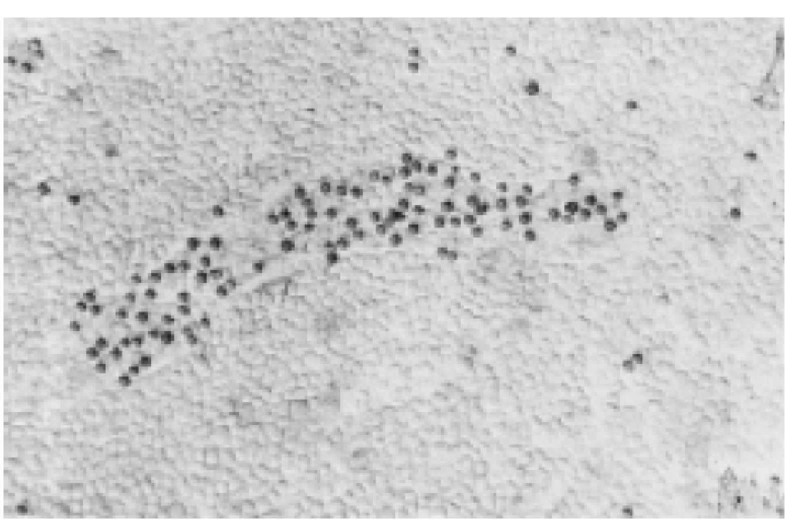
Video : http://multimedia.mcb.harvard.edu/media.html

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

Extravasation des lymphocytes







(modifié à partir de « Kuby immunology, 5th edition »)

MOLECULES D'ADHESION ET PATHOLOGIE

- déficit en molécules d'adhésion LAD (Leucocytes adhesion deficiency):

1. LAD I :

   - défaut d'expression de la chaine β (CD18)
   - retard de chute du cordon ombilical
   - infections bactériennes sévères
   - défaut d'adhésion des PNN et des Mn
   - mort dés l'enfance

2. LAD II :

   - anomalie de la fucosyl transferase ⇒ déficit d 'expression du ligand des sélectines
   - défaut du rolling et adhérence normale

fin